

**ANALISIS PENGGUNAAN ANTIBIOTIK PADA PASIEN
DEMAM TIFOID DI INSTALASI RAWAT INAP RUMAH
SAKIT PKU MUHAMMADIYAH SURAKARTA TAHUN 2009**

SKRIPSI



Oleh :

INTAN RAKHMA SAFITRI

K 100 060 110

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang masalah

Demam tifoid termasuk salah satu jenis penyakit infeksi yang tidak bisa dianggap ringan. Insidensi demam tifoid bervariasi di tiap daerah dan biasanya terkait dengan sanitasi lingkungan. Penyakit ini endemik di Indonesia, diperkirakan 800/100.000 penduduk pertahun terserang demam tifoid, ditemukan hampir sepanjang tahun. Perbedaan insidensi di perkotaan berhubungan dengan penyediaan air bersih yang belum memadai serta sanitasi lingkungan dengan pembuangan sampah yang kurang memenuhi syarat kesehatan lingkungan (Widodo, 2006).

Di Indonesia, menurut laporan data surveilans yang dilakukan oleh Sub Direktorat Surveilans Departemen Kesehatan, insiden penyakit menunjukkan angka yang terus meningkat. Angka kematian demam tifoid di beberapa daerah adalah 2-5% pasien menjadi karier asimtomatik, sehingga merupakan sumber infeksi baru bagi masyarakat sekitarnya. Demam tifoid merupakan suatu penyakit infeksi akut yang terjadi pada usus kecil yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* (Soedarmo, 2008).

Data dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta ada sekitar 50 kasus demam tifoid pertahun. Sekitar 75% kasus terjadi pada anak di atas

usia 5 tahun, penyakit tersebut termasuk 10 kasus terbanyak penyebab morbiditas pada penyakit rawat inap (Anonim^b, 2010).

Kecenderungan meningkatnya angka kejadian demam tifoid di Indonesia terjadi karena banyak faktor, antara lain urbanisasi, sanitasi yang buruk, karier yang tidak terdeteksi, dan keterlambatan diagnosis. Dengan melihat data tersebut diatas, baik insiden penyakit demam tifoid yang semakin meningkat maupun angka kematian yang disebabkan penyakit tersebut, maka diagnosis dini demam tifoid perlu segera ditegakkan. Pengobatannyapun sampai saat ini masih didominasi oleh berbagai jenis antibiotik (Anonim, 1999).

Antibiotik yang digunakan juga harus sesuai dengan infeksi bakterinya. Berbagai jenis antibiotik yang digunakan seperti kloramfenikol, amoksisilin, kotrimoksazol, ampicilin, tiamfenikol. Sejak tahun 1948 kloramfenikol merupakan *drug of choice* untuk infeksi *Salmonella*. Keampuhan kloramfenikol pada pengobatan demam tifoid telah diakui berdasarkan efektivitasnya terhadap *Salmonella typhi* disamping harga obat relatif murah (Hadinegoro, 1999).

Pengobatan menggunakan antibiotik merupakan obat yang paling banyak digunakan, terkait dengan banyaknya kejadian infeksi bakteri yang diderita oleh banyak orang (Juwono, 2004). Sejalan dengan itu antibiotik menjadi obat yang paling sering disalahgunakan atau digunakan secara irasional sehingga akan menimbulkan kegagalan terapi dan berbagai masalah

seperti: ketidaksembuhan penyakit, meningkatkan resiko efek samping obat, resistensi, supra infeksi, dan biaya (Sastramihardja, 2001).

Pada hasil penelitian sebelumnya di RSUD kabupaten Sukoharjo jumlah kasus demam tifoid pada periode Januari-Desember 2006 tercatat sebanyak 107 kasus. Berdasarkan parameter jenis antibiotik terdapat 85 kasus (75,44%) yang sesuai dengan standar terapi dan 22 kasus (20,56%) yang tidak sesuai dengan standar terapi. Berdasarkan parameter lama pemakaian hanya 51 kasus (47,66%) sesuai standar terapi dan 56 kasus (52,34%) tidak sesuai dengan standar tarapi (Karyaningsih, 2006).

Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta karena rumah sakit tersebut merupakan rumah sakit pendidikan dan terdapat 300 kasus demam tifoid pada tahun 2009. Dan demam tifoid termasuk 10 kasus terbanyak yang terjadi di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah tahun 2009. Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan suatu penelitian untuk mengetahui bagaimanakah gambaran penggunaan antibiotik dan apakah penggunaan antibiotik untuk demam tifoid di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta sudah sesuai dengan standar yang ada?

B. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka dapat dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran penggunaan antibiotik pada demam tifoid di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta?

2. Apakah penggunaan antibiotik pada demam tifoid di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta sudah sesuai dengan Standar Pelayanan Medis Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta dan buku standar *British National Formulary* (BNF edisi 57 tahun 2008), *Pediatric Dosage Handbook* (PDH, 2005), dan *Informatorium Obat Nasional Indonesi* (IONI, 2010) ?

C. TUJUAN PENELITIAN

Adapun penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta mempunyai tujuan yaitu:

1. Untuk mengetahui gambaran penggunaan antibiotik pada demam tifoid yang meliputi nama antibiotik, golongan antibiotik, cara pemberian, dosis, frekuensi, durasi/lama pemakaian obat dan variasi obat pada penderita demam tifoid di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta.
2. Untuk mengetahui kesesuaian penggunaan antibiotik pada demam tifoid di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta Tahun 2009 aspek tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat dan tepat dosis dibandingkan dengan Standar Pedoman Pelayanan Medis Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta dan buku standar BNF edisi 57 tahun 2008 (*British National Formulary*), *Pediatric Dosage Handbook* (PDH, 2005), dan *Informatorium Obat Nasional Indonesi* (IONI, 2010)

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Demam Tifoid

Tifoid dan paratifoid (selanjutnya disebut tifoid) adalah penyakit infeksi akut usus halus. Paratifoid biasanya lebih ringan dan menunjukkan gambaran klinis yang sama, atau menyebabkan enteritis akut. Sinonim demam tifoid adalah *typhoid* and *paratyphoid fever*, *enteric fever*, *typhus* and *paratyphus abdominalis* (Juwono, 2004).

Pada minggu pertama demam ditandai oleh batuk kering dan konstipasi yang merupakan gambaran khas. Pada minggu kedua, demam menetap, bisa disertai diare ataupun tidak, dan timbul bintik-bintik merah muda dalam bentuk bercak-bercak macula berwarna merah muda pucat pada bagian sisi perut. Kematian (10%) bisa terjadi jika tidak diobati (Rubenstein, 1995).

Kelainan patologi utama terjadi di usus halus, terutama di ileum bagian distal. Pada minggu pertama penyakit terjadi hiperplasia plak Peyr, disusul minggu kedua terjadi nekrosis dan minggu ketiga ulserasi plak Peyr dan selanjutnya minggu keempat penyembuhan ulkus-ulkus dengan meninggalkan sikatriks (Juwono, 2004).

Demam tifoid ditularkan melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi dengan basil *Salmonella typhi*. Kuman *Salmonella typhosa* memilih bercak *peyer* yang terletak pada ileum terminalis. Masa inkubasi yang dimulai dari masuknya basil pada bercak *peyer* sampai timbulnya *symptom* berlangsung selama 10-14 hari. Selama masa inkubasi, basil

yang difagosit makrofag mengalami reduplikasi dan melalui pembuluh getah bening dibawa ke dalam jaringan limfoid mesenterium, hati, limpa dan sumsum tulang. Pada akhir masa inkubasi basil masuk ke dalam sirkulasi darah (bakteremia). Kuman yang sudah beredar di dalam darah akan mengeluarkan toksin. Diawali dengan simptom demam yang secara berangsur-angsur semakin meningkat. Limpa dan hati membesar. Pada saat demikian penderita tampak berada dalam kondisi sakit berat, demam semakin tinggi, perut sakit (kram) dan diare. Bradikardi dan leukopeni merupakan ciri khas demam tifoid (Tambunan, 1994).

Gejala ini ditimbulkan hanya oleh beberapa salmonella, tetapi yang terpenting adalah *Salmonella typhi*. Salmonella yang termakan mencapai usus halus dan masuk ke saluran getah bening lalu ke aliran darah. Kemudian bakteri dibawa oleh darah menuju berbagai organ termasuk usus. Organisme ini berkembang biak dalam jaringan limfoid dan diekskresi dalam tinja. Setelah masa inkubasi 10-14 hari, timbul demam, lemah, sakit kepala, konstipasi, bradikardia, dan mialgia. Pada beberapa kasus terlihat bintik-bintik merah yang timbul sebentar. Jumlah sel darah putih normal atau rendah. Komplikasi utama demam enterik adalah perdarahan usus dan perforas (Jawetz *et al.*, 1996).

a. Etiologi

Salmonella typhi sama dengan Salmonella yang lain adalah bakteri Gram-negatif, mempunyai flagella, tidak berkapsul, tidak membentuk spora, fakultatif anaerob. *Salmonella typhi* mempunyai

antigen somatik (O) yang terdiri dari oligosakarida, flagelar antigen (H) yang terdiri dari protein dan envelope antigen (K) yang terdiri dari polisakarida. Bakteri tersebut mempunyai makromolekular lipopolisakarida kompleks yang membentuk lapis luar dari dinding sel dan dinamakan endotoksin. *Salmonella typhi* juga dapat memperoleh plasmid faktor-R yang berkaitan dengan resistensi terhadap multipel antibiotik (Soedarmo *et al.*, 2008).

b. Patofisiologi

Bakteri masuk melalui saluran cerna, sebagian besar bakteri mati oleh asam lambung. Bakteri yang tetap hidup akan masuk ke dalam ileum melalui mikrovili dan mencapai *plak peyeri*, selanjutnya masuk ke dalam pembuluh darah (disebut bakteremia primer). Pada tahap berikutnya, *Salmonella typhi* menuju ke organ system retikuloendotelial yaitu hati, limpa, sumsum tulang, dan organ lain (disebut bakteremia sekunder). Kandung empedu merupakan organ yang sensitif terhadap infeksi *Salmonella typhi* (Arif *et al.*, 2000).

c. Manifestasi Klinis

Gejala-gejala demam tifoid yang timbul bervariasi. Dalam minggu pertama keluhan dan gejala serupa dengan penyakit infeksi akut pada umumnya, yaitu demam, nyeri kepala, pusing, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare, perasaan tidak enak di perut, batuk, dan epistaksis. Pada pemeriksaan fisik hanya didapatkan peningkatan suhu badan.

Dalam minggu kedua gejala-gejala menjadi lebih jelas berupa demam, bradikardi relatif, lidah tifoid (kotor di tengah, tepi dan ujung merah dan tremor), hepatomegali, splenomegali, gangguan kesadaran sampai koma (Widodo, 2006).

d. Komplikasi

Demam tifoid dapat dibagi menjadi dua yaitu komplikasi intestinal dan komplikasi ekstraintestinal. Komplikasi intestinal seperti: perdarahan usus, perforasi usus, ileus paralitik. Sedangkan komplikasi ekstraintestinal meliputi: komplikasi kardiovaskular, komplikasi darah, komplikasi paru, komplikasi hepar dan kandung kemih, komplikasi ginjal, komplikasi tulang, komplikasi neuropsikiatrik (Juwono, 2004).

e. Prognosis

Prognosis demam tifoid tergantung dari umur, keadaan umum, derajat kekebalan tubuh, jumlah dan virulensi *Salmonella*, serta cepat dan tepatnya pengobatan. Angka kematian pada anak-anak 2,6%, dan pada orang dewasa 7,4%, rata-rata 5,7% (Anonim, 2006).

f. Diagnosis

Diagnosis ditegakkan dengan ditemukan bakteri *Salmonella thypi* dalam darah penderita, dengan membiakkan darah pada 14 hari yang pertama dari penyakit. Selain itu tes Widal (O dan H aglutinin) mulai positif pada hari ke sepuluh dan titer akan semakin meningkat sampai berakhirnya penyakit. Biakan tinja yang dilakukan pada minggu ke dua dan ke tiga serta biakan urin pada minggu ke tiga dan

ke empat, juga dapat mendukung diagnosis, dengan ditemukannya *salmonella*. Gambaran darah juga dapat membantu menentukan diagnosis. Jika terdapat leukopeni polimorfonuklear dengan limfositosis yang relatif pada hari kesepuluh dari demam, maka arah demam tifoid semakin jelas (Soedarto, 1996).

Pemeriksaan laboratorium mikrobiologi tetap diperlukan untuk memastikan penyebabnya. Tes ideal untuk suatu pemeriksaan laboratorium seharusnya bersifat sensitif, spesifik, dan cepat diketahui hasilnya. Pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis demam tifoid yang ada sampai saat ini adalah dengan metode konvensional, yaitu kultur kuman dan uji serologi Widal serta metode non-konvensional, yaitu antara lain *Polymerase Chain Reaction (PCR)*, *Enzyme Immunoassay Dot (EIA)*, dan *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* (Anonim, 1999).

2. Pengobatan Demam Tifoid

Pengobatan tifoid terdiri atas tiga bagian yaitu perawatan, diet dan obat.

a. Pada perawatan :

Penderita tifoid perlu dirawat di rumah sakit untuk isolasi, observasi dan pengobatan. Penderita harus tirah baring absolut sampai minimal 7 hari bebas demam atau kurang lebih 14 hari untuk mencegah terjadinya komplikasi perdarahan usus atau perforasi usus.

Mobilisasi penderita dilakukan secara bertahap, sesuai dengan pulihnya kekuatan penderita. Untuk obat-obatan antimikroba yang sering digunakan adalah kloramfenikol, tiamfenikol, kotrimoksazol, ampicilin dan amoksisilin (Soedarto, 1996).

Istirahat dan perawatan profesional: bertujuan mencegah komplikasi dan mempercepat penyembuhan. Dalam perawatan perlu sekali dijaga higiene perseorangan, kebersihan tempat tidur, pakaian, dan peralatan yang dipakai oleh pasien. Defekasi dan buang air kecil perlu diperhatikan, karena kadang-kadang terjadi obstipasi dan retensi urin.

b. Diet dan terapi penunjang

Pertama pasien diberi diet bubur saring, kemudian bubur kasar, dan akhirnya nasi sesuai tingkat kesembuhan pasien. Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian makanan padat dini, yaitu nasi dengan lauk pauk rendah selulosa (pantang sayuran dengan serat kasar) dapat diberikan dengan aman. Juga diperlukan pemberian vitamin dan mineral yang cukup untuk mendukung keadaan umum pasien. Diharapkan dengan menjaga keseimbangan dan homeostasis, sistem imun akan tetap berfungsi dengan optimal (Juwono, 2004).

c. Obat

Kloramfenikol di Indonesia merupakan obat pilihan utama untuk tifoid. Belum ada obat antimikroba lain yang dapat menurunkan demam lebih cepat dibandingkan kloramfenikol (Juwono, 2004).

Obat terpilih menurut Standar Pelayanan Medis Demam Tifoid Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta yaitu kloramfenikol dengan dosis 4x500 mg/hari secara per oral. Sedangkan untuk anak menurut PDH (*Pediatric Dosage Handbook*) yaitu 50-75 mg/kg/hari, dosis dibagi tiap 6jam. Kloramfenikol tidak boleh diberikan bila jumlah leukosit 2000/ul. Bila pasien alergi dapat diberikan golongan penisilin atau kotrimoksazol (Arif *et al.*, 2000).

Pemberian antibiotik untuk menghentikan dan memusnahkan penyebaran kuman. Antibiotik yang dapat digunakan yaitu :

a. Kloramfenikol

Kloramfenikol tetap digunakan sebagai *drug of choice* pada kasus demam tifoid. Kekurangan kloramfenikol ialah reaksi hipersensitifitas, reaksi toksik, *Grey syndrome*, dan kolaps (Rampengan, 1993).

b. Tiamfenikol

Tiamfenikol mempunyai efek yang sama dengan kloramfenikol, Dengan pemberian tiamfenikol demam turun setelah 5-6 hari. Dosis oral yang dianjurkan 50 mg/kg/hari tiap 8 jam (anonim, 2010).

c. Kotrimoksazol

Kelebihan kotrimoksazol antara lain dapat digunakan untuk kasus yang resisten terhadap kloramfenikol, penyerapan di usus cukup baik. Kelemahannya terjadi *skin rash* (1-15%), *steven Johnson*

syndrome, agranulositosis, megaloblastik anemia, hemolisis eritrosis.

Dosis oral: 960mg tiap 12jam dengan frekuensi 2x2 (BNF, 2005)

d. Ampisilin dan Amoksisilin

Ampisilin dan amoksisilin merupakan derivat penisilin, ampisillin umumnya lebih lambat menurunkan demam bila dibandingkan kloramfenikol, tetapi lebih efektifitas untuk mengobati *carrier* serta kurang toksik. Kelemahannya dapat terjadi *skin rash* (3-18%), diare (11%). Amoksisilin mempunyai daya antibakteri yang sama dengan ampisilin, tetapi penyerapan peroral lebih baik, sehingga kadar obat yang tercapai 2 kali lebih tinggi. Dosis yang dianjurkan untuk ampisilin dan amoksisilin yaitu 500mg-1g tiap 8jam secara injeksi intravena (BNF, 2005).

e. Sefalosporin generasi III

Pemberian sefalosporin berhasil mengatasi demam tifoid dengan baik. Demam pada umumnya mengalami mereda pada hari ke tiga atau menjelang hari ke empat (Cunha, 2002). Dosis ceftriakson secara injeksi menurut BNF sebesar 1x1g dengan durasi standar 7-14 hari, sedangkan cefotaksim yaitu 1g tiap 12jam dengan durasi 7-14 hari, dan cefiksim dosis injeksi 200-400mg/hari (BNF, 2005).

f. Golongan Fluorokuinolon

Aturan pemberian dosis ciprofloksasim 250-750 mg dengan frekuensi 1x1 dengan durasi standar 7-14hari (BNF, 2005).

3. Tinjauan antibiotik

Antibiotik ialah zat yang dihasilkan oleh suatu mikroba, terutama fungi, yang dapat menghambat atau dapat membasmi mikroba jenis lain (Ganiswarna, 1995).

Berdasarkan perbedaan sifat antimikroba dibagi menjadi dua kelompok, yaitu berspektrum sempit, misalnya benzil penisilin dan streptomisin, dan berspektrum luas misalnya tetrasiklin dan kloramfenikol. Batas antara kedua jenis spektrum ini terkadang tidak jelas. Walaupun suatu antimikroba berspektrum luas, efektivitas kliniknya belum tentu seluas spektrumnya sebab efektivitas maksimal diperoleh dengan menggunakan obat terpilih untuk infeksi yang sedang dihadapi terlepas dari efeknya terhadap mikroba lain. Penggunaan antibiotik yang berlebihan pada kasus yang tidak tepat guna menyebabkan masalah kekebalan antimikrobal (Cunha, 2000). Di samping itu antimikroba berspektrum luas cenderung menimbulkan superinfeksi oleh kuman atau jamur yang resisten (Ganiswarna, 1995).

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antimikroba dibagi dalam lima kelompok: (1) Mengganggu metabolisme sel mikroba; (2) Menghambat sintesis dinding sel mikroba; (3) Mengganggu permeabilitas membran sel mikroba; (4) Menghambat sintesis protein sel mikroba; dan (5) Menghambat sintesis atau merusak asam nukleat sel mikroba (Ganiswarna, 1995).

Penggunaan antibiotik secara rasional semata-mata atas dasar pengetahuan tentang sifat kimia antibiotik tersebut, mekanisme kerjanya, spektrum aktivitasnya, maupun daya kerjanya tidak memadai. Strategi terapi dengan antibiotik ditentukan oleh karakteristik fenomena infeksi, lokasi infeksi, pengenalan penyebab infeksi, kondisi fisiopatologi penderita, serta pengetahuan yang menyeluruh tentang antibiotik yang tersedia dalam arsenal terapi. Faktor yang perlu diperhatikan untuk menunjang tercapainya sasaran penggunaan antibiotik yaitu aktivitas antimikroba, efektivitas dan efisiensi proses farmakokinetik, toksisitas antibiotik, reaksi karena modifikasi flora alamiah tuan rumah, penggunaan kombinasi antibiotik, dan pola penanganan infeksi (Wattimena, 1991).

Penyebab terjadinya MDR (*Multi Drug Resistant*) pada demam tifoid diduga karena; (1) Pemakaian antibiotik yang berlebihan (*over use*), (2) Penggunaan antibiotik yang salah (*mis use*), dan (3) Pemberian antibiotik yang kurang tepat (*in-appropriate*), disamping (4) adanya faktor intrinsik mikrobiologi yaitu *plasmid mediated* (Hadinegoro, 1998).

Di daerah-daerah endemik penyakit, lebih dari 60 sampai 90 persen dari kasus demam tifoid di rumah sakit dikelola dengan antibiotik dan istirahat. Untuk pasien yang dirawat di rumah sakit perawatannya dengan pemberian antibiotik secara efektif, perawatan yang baik, gizi yang memadai, dan pemberian antibiotik. Kloramfenikol tidak boleh diberikan bila jumlah leukosit 2000/ μ l. Bila pasien alergi dapat diberikan golongan penisilin atau kotrimoksazol (Arif *et al.*, 2000).

Kloramfenikol, amoksisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol tetap sesuai untuk perawatan demam tifoid di daerah-daerah di dunia di mana bakteri masih sepenuhnya rentan. Meskipun angka kesembuhan sekitar 95 persen, maka tingkat kambuh adalah 1 sampai 7 persen, dan tingkat baru sembuh adalah 2 sampai 10 persen (Parry *et al.*, 2002).

Kloramfenikol merupakan penghambat kuat terhadap sintesis protein mikroba, termasuk antibiotik bakteriostatik berspektrum luas yang aktif terhadap organisme-organisme aerobik gram positif maupun gram negatif. Resistensi kadar rendah dapat timbul dari populasi besar sel-sel yang rentan terhadap kloramfenikol melalui seleksi mutan-mutan yang kurang permeabel terhadap obat. Dosis kloramfenikol yang umum adalah 50-100mg/kg/hari, setelah pemberian peroral, kristal kloramfenikol diabsorpsi dengan cepat dan tuntas (Katzung, 2004).

Mekanisme kerja kloramfenikol yaitu dengan daya kerja menghambat sintesis protein, melekat pada subunit 50S dari ribosom. Obat ini mengganggu pengikatan asam amino baru pada rantai peptida yang sedang dibentuk, sebagian besar karena kloramfenikol menghambat peptidil transferase. Kloramfenikol terutama bersifat bakteriostatik, dan pertumbuhan mikroorganisme segera berlangsung lagi, bila pemakaian obat dihentikan. Mikroorganisme yang resisten terhadap kloramfenikol menghasilkan enzim kloramfenikol asetiltransferase, yang menghancurkan aktivitas obat (Jawetz *et al.*, 1996).